

Neoplasia Intraepitelial Cervical. Preámbulo del cáncer cérvicouterino

Cervical intraepithelial neoplasia. Preamble of cervicouterine cancer

Miguel R. Sarduy Nápoles

Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Ginecología y Obstetricia
Profesor. Investigador Auxiliar. Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas.
(CIMEQ). La Habana, Cuba.

RESUMEN

La neoplasia intraepitelial cervical es una lesión que se considera la antesala del cáncer cérvicouterino. La infección por el virus del papiloma humano (VPH) en el aparato genital, sobre todo algunos subtipos llamados oncogénicos, juegan un papel relevante en la aparición de las lesiones intraepiteliales y su posible evolución al cáncer invasor en esas localizaciones. Existe además un importante grupo de factores de riesgo o cofactores que asociados a la infección por el VPH pueden producir esos cambios celulares en el cérvix. En el presente artículo se analizan esos factores de riesgo y se tienen en consideración la participación de ambos miembros de la pareja en la infección por el VPH. Se señalan algunas modalidades terapéuticas conservadoras de las NIC.

Palabras clave: Neoplasia intraepitelial cervical, virus del papiloma humano, cáncer cérvicouterino.

ABSTRACT

Cervical intraepithelial neoplasia is a lesion considered as the preamble of cervicouterine cancer. HPV infection in the genital apparatus, mainly some subtypes called oncogenic, plays an important role in the appearance of some intraepithelial lesions and in its possible evolution to invasive cancer in these localizations. There is a significant group of risk factors or cofactors that associated with HPV infection may produce these cellular changes in the cervix. These risk factors are analyzed in the present article, and the participation of both members of the couple in the HPV

infection is taken into consideration. Some conservative therapeutic modalities used to treat CIN are stressed.

Key words: Cervical intraepithelial neoplasia, human papilloma virus, cervicouterine cancer.

La neoplasia intraepitelial cervical (NIC) es una lesión precursora del cáncer del cuello uterino que ha sido ampliamente estudiada y discutida desde la década del treinta y hasta la actualidad.¹ Se caracteriza por alteraciones de la maduración y anomalías nucleares y se han subdividido en tres grados según su extensión y gravedad: I, II y III.

Si la displasia está confinada al tercio inferior del epitelio estamos en presencia de una NIC I también conocida como lesión intraepitelial de bajo grado (LEI-BG); si implica los dos tercios inferiores se denomina NIC II y si las anomalías nucleares afectan a más de dos tercios de todo el espesor del epitelio están en presencia de una NIC III. Estas dos últimas denominaciones en conjunto se conocen también como: lesiones intraepiteliales de alto grado (LEI-AG).²

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) parece ser la "causa fundamental" en la génesis del cáncer de cérvix.³ Esta hipótesis es muy aceptada por la comunidad científica mundial y se apoya en numerosas evidencias morfológicas como la coexistencia de VPH con la NIC y la Neoplasia Intraepitelial Vulvar (NIV) y los datos que nos brinda la biología molecular como el elevado porcentaje de infección por el VPH en pacientes con carcinomas invasores del cuello uterino, de NIC, de NIV y carcinomas invasores de la vulva y del pene.

En la mayor parte de los carcinomas analizados se encuentra DNA viral integrado en los cromosomas de la célula huésped.⁴ Sin embargo, numerosos estudios han abordado la estructura, el mecanismo de acción y el poder oncogénico de los diferentes tipos de VPH y han concluido que la influencia de un solo factor no transforma a una célula normal en una que prolifera sin restricción. "Muchas evidencias indican que es necesario que sobre una célula sucedan de 3 a 7 eventos mutacionales independientes para que ocurra la transformación maligna".⁵

Se hace necesario considerar algunos otros factores de riesgo que pueden actuar asociados a la infección con el VPH pues no todas las mujeres infectadas desarrollan lesiones intraepiteliales de alto grado y carcinoma *in situ*.⁶

Estos conceptos confirman la opinión autorizada de un experto cubano como el Profesor *Evelio Cabezas*² al sostener que en los momentos actuales estamos envueltos en lo que ha dado en llamar la "psicosis del VPH" y llama a la atención de los otros factores de riesgos concomitantes que tienen también una gran importancia en la génesis del cáncer cervical.²

Múltiples son los factores de riesgo epidemiológico o cofactores relacionados con la aparición de las lesiones intraepiteliales y su posible evolución posterior a cáncer del cuello y haré algunos comentarios.

La edad al primer coito o cohabitarquia antes de los 20 y de manera marcada antes de los 18 años es uno de los cofactores importantes en la aparición del carcinoma del cuello según reportan numerosos autores nacionales y extranjeros.^{1,7,8}

Las alteraciones celulares aparecen en un tipo especial de epitelio que reemplaza al epitelio columnar preexistente y el proceso por el cual esto ocurre es conocido por metaplasia escamosa, cuyas etapas más activas son: la prenatal, la adolescencia como período de crecimiento más vulnerable a cualquier agresión y también durante el embarazo. Por lo que si una adolescente se embaraza, adiciona un factor de riesgo más, que favorece la aparición de estas alteraciones, al disminuirse adicionalmente la capacidad inmunológica de defensa del organismo. Aquí tenemos otro elemento negativo del embarazo en la adolescente.

La infección por el VPH es una infección de transmisión sexual que se encuentra muy extendida en mujeres y hombres, sin embargo, las condiciones anatómicas del varón y otros factores hacen que esta se pueda desarrollar en forma subclínica o latente y evolucione en pocas ocasiones a cáncer del pene u otra localización genital. No sucede así en la mujer que con mayor frecuencia lo desarrolla en el cérvix, la vagina, la vulva o el perineo.

Se deduce que la mujer con mayor cantidad de compañeros sexuales tiene más probabilidades de desarrollar la infección como ocurre con todas las infecciones de transmisión sexual incluida la del virus del herpes simple tipo 2, que pudiera actuar como cofactor del VPH produciendo una acción sinérgica que motive los cambios celulares cervicales.

Es imprescindible considerar la influencia del hombre en la génesis del cáncer uterino y sobre todo en el varón de riesgo o promiscuo que mantiene relaciones sexuales sin protección de barrera como el condón, este tiene una probabilidad más alta de desarrollar una infección de transmisión sexual (ITS) y por tanto, una contaminación en su plasma seminal, la cual tiene un importante papel en la infección por el VPH.

Al producirse la eyaculación intravaginal, los espermatozoides ascienden rápidamente a través del canal endocervical, una buena cantidad de ellos se deposita en los pliegues mucosos de las glándulas cervicales cercanas a la unión escamo cilíndrica donde precisamente se desarrolla el mayor número de neoplasias.

El plasma seminal constituye el 90 % del líquido eyaculable que contiene componentes inmunosupresores que afectan las funciones de diferentes células del sistema inmune como los linfocitos T y B, las células asesinas naturales (NK), macrófagos y anticuerpos del sistema de complemento.

En presencia de carcinógenos este efecto inmunológico local puede constituir un cofactor que acelera o contribuye al desarrollo de neoplasias y por eso se le atribuye al plasma seminal una gran importancia en la génesis del cáncer de cuello.⁶ Es por esto, que los tres cofactores mencionados (varón de riesgo, ITS y esperma) tienen una relación muy íntima en la aparición de las lesiones cervicales.

El diagnóstico de neoplasia cervical no es sinónimo de promiscuidad femenina, aunque no es menos cierto que las promiscuas tienen una posibilidad mayor de padecerla, muchas mujeres que sólo han tenido una pareja sexual también desarrollan la enfermedad, por lo que resulta interesante considerar el plasma seminal en la génesis del cáncer uterino.

La probabilidad de que las mujeres sean portadoras del VPH y el riesgo de padecer de cáncer de cérvix se ha relacionado con la presencia de ADN viral en el pene o la uretra de su pareja sexual.^{6,9-11} Según un estudio publicado por *Benedet y Cabero Roura*¹² las mujeres tienen un riesgo tres veces superior de padecer la enfermedad si su compañero sexual ha tenido relaciones con otras mujeres que han desarrollado la enfermedad.

La multiparidad es otro elemento considerado, ya que se ha comprobado que durante el embarazo ocurre una cierta depresión inmunológica y de los niveles de folatos en la sangre, lo que se ha relacionado con el aumento del riesgo de aparición de la neoplasia intraepitelial mientras más embarazos tenga la mujer.⁶

Hace casi 30 años *Winkelstein* propuso la teoría de que el humo del cigarrillo al estar íntimamente asociado a la aparición del cáncer espino celular del pulmón y la laringe podría también relacionarse con el cáncer cervical de la misma variedad histológica.¹³ El dañino hábito de fumar se asocia a la aparición de NIC o cáncer cervical. Los componentes del humo procedentes de la combustión del tabaco tienen una acción carcinogénica atribuida a la nicotina y la cotinina¹⁴ disueltas en la sangre, las que han sido detectadas en el cérvix, la saliva, la orina y el moco cervical e iniciar la acción oncogénica del VPH y el VHS tipo 2 por acción tóxica sobre el cuello uterino y por una inmunodepresión local provocada por una disminución de las células de Langerhans. Algunos autores¹⁰ han comentado que con esos cambios estarían dadas las condiciones para que el VPH pueda provocar alteraciones en el cérvix.

Actualmente se acepta que en las mujeres fumadoras el riesgo de padecer la enfermedad aumenta tres veces al compararlo con las que no lo hacen.¹⁵ Asimismo se ha reportado que existe una fuerte relación dosis-respuesta.¹⁶

La inmunodepresión sistémica y la reducción de los antioxidantes provenientes de la dieta son otros elementos a tener en consideración como veremos más adelante.^{6,17} El estado nutricional puede influir en la progresión de la infección por VPH.

El patrón de metilación del ADN-VPH se ha asociado *in vitro* con la actividad de transcripción viral. La pérdida de la transcripción en los fenómenos de carcinogénesis podría vincularse a factores dietéticos con la capacidad de metilar al ADN.¹⁸

Los folatos, la vitamina B₆, la vitamina B₁₂ y la metionina pueden tener su mecanismo de acción en la prevención del cáncer de cuello uterino a través de su papel en la metilación.¹⁹⁻²¹

La ingestión de alimentos ricos en vitamina A y, particularmente, en retinol fue asociada con la reducción del riesgo de padecer traumas de desgarro del epitelio que pueden producirse durante el parto, y por sus propiedades antioxidantes está asociado con la afección en análisis.⁶

Los factores hormonales también se han considerado y existen reportes que el uso de anticonceptivos orales por más de cinco años incrementa el riesgo de padecer cáncer de cérvix en mujeres portadoras de VPH y que si existe una lesión intraepitelial, puede progresar más rápidamente a carcinoma *in situ* (CIS). (García Pérez MG. Las relaciones sexuales y su correspondencia con el cáncer cérvico uterino [tesis de grado]. La Habana, 1989).^{8,21}

Existen varios mecanismos por los cuales las hormonas sexuales (estrógeno y progesterona) pueden catalogarse como factores que favorecen los efectos

celulares de la persistente infección por el VPH. En ausencia de hormonas, el receptor para estas es inactivo y se localiza en el núcleo de la célula diana como un gran complejo molecular asociado a muchas proteínas, cuando las hormonas se unen a sus receptores estrogénicos y progestacionales se produce un cambio en la capacidad del receptor para unir secuencias específicas de ADN.^{21,22}

Existen regiones de regulación de la transcripción del ADN viral que contienen elementos de reconocimiento a las hormonas y que aumentan el nivel de expresión de dos genes virales el E6 y el E7.^{6,21,23}

Otro mecanismo descrito es su acción sobre determinados genes (p 53) asociados a la regulación del ciclo celular y al programa de muerte celular.^{6,21} También los esteroides inhiben la efectiva respuesta inmunológica contra las lesiones inducidas por VPH⁷ y son capaces de aumentar la replicación viral en cultivos.^{8,21}

La susceptibilidad genética a la infección por el VPH parece ser importante en determinar el riesgo individual de desarrollo viral del cáncer.²⁴

La habilidad de ciertos haplotipos de HLA es predisponente a aumentar la susceptibilidad a la iniciación y persistencia de la infección por VPH y, por consiguiente, al desarrollo de tumores malignos en el cuello uterino.^{21,25}

Como hemos señalado antes, las inmunodeficiencias exógena y endógena son factores importantes en la aparición del cáncer cervical y su evolución. La respuesta inmune está considerada como un potente mecanismo de resistencia al desarrollo de tumores, desde la fase de iniciación hasta el crecimiento y progresión de los mismos.²⁵

La infección viral es común en pacientes con supresión o defecto en el sistema inmune que se demuestra por una linfopenia, con una alteración de la relación linfocitos B/ linfocitos T, migración espontánea y quimiotaxis de neutrófilos disminuida.^{6,26,27} Estas alteraciones inducen trastornos en la secuencia de eventos necesarios para que la respuesta inmune, tanto humoral como celular, sea efectiva.^{21,27}

Un ejemplo evidente ha sido demostrado en pacientes infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana las cuales muestran un incremento en la incidencia de lesiones intraepiteliales escamosas, debido al deterioro de las células y de los mecanismos de la respuesta inmune contra la progresión de la enfermedad.²⁸

Igualmente, las mujeres sometidas a trasplantes de órganos tratadas con inmunosupresores tienen un elevado riesgo de padecer infección por el VPH y cáncer cervical cuando se compara con la población general, también se conoce que el progreso evolutivo de lesiones intraepiteliales cervicales a carcinoma invasor cuando en ellas se asocia la infección VPH, es más acelerado.

La neoplasia intraepitelial cervical y su vinculación con la infección por el virus del papiloma humano precede a la aparición del cáncer del cérvix, por lo que resulta muy importante detectarla y tratarla para evitar su evolución hacia las etapas invasoras.

El tratamiento ideal de la NIC, debe ser un método de fácil ejecución, nula mortalidad, muy baja morbilidad, preservación de la capacidad reproductiva, no mutilante, de bajo costo y excelentes resultados a largo plazo.

Diferentes modalidades han sido empleadas para el tratamiento de las displasias cervicales, algunas más conservadoras que otras desde la primera mitad del siglo pasado. La conización con bisturí, la amputación de cuello y la histerectomía tuvieron su protagonismo en esa época.

En 1966, *Chanen y Hollyock*²⁹ en Melbourne, recomiendan un método de ablación que se conoce como electrocoagulación diatérmica y *Semm*³⁰ en igual fecha introduce la termocoagulación. Ambos métodos con resultados alentadores.

En los últimos treinta años, la terapéutica de las NIC se ha dirigido hacia el uso de métodos conservadores que pueden realizarse de forma ambulatoria favorecidos por el desarrollo que ha tenido la colposcopia; existe un mayor conocimiento de la historia natural de las lesiones intraepiteliales y la disponibilidad de novedosas tecnologías terapéuticas eficaces por ablación o destrucción como la criocirugía que surge a principio de los setenta y el láser en los finales de la misma década.

Como técnica más novedosa y con ventajas evidentes sobre los procedimientos ablativos, aparecen las primeras publicaciones en el Reino Unido en 1990³¹ sobre el uso de la Radiocirugía para realizar la escisión electro quirúrgica del cérvix (LEEP).^{32,33} A juzgar por los conocimientos actuales sobre la historia natural de la NIC, sabemos que la mayoría de los casos con displasia leve no avanzan o se normalizan espontáneamente por lo que su tratamiento puede posponerse hasta dos años si no existe progresión.

El tamaño de las lesiones influye más en los resultados del tratamiento que el grado de la lesión, por lo que uno de los detalles que debe tenerse en cuenta es que técnicamente el tratamiento conservador sea posible en toda la extensión de la lesión.^{2,34}

El tratamiento debe limitarse a las mujeres con lesiones intraepiteliales de alto grado (NIC II y NIC III) y siempre que se cumplan los criterios establecidos internacionalmente pueden utilizarse los métodos conservadores.³⁴

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arends MJ, Buckley CH, Wells M. Aetiology, pathogenesis and pathology of cervical neoplasia. *J Clin Pathol.* 1998;51:96-103.
2. Cabezas Cruz E. Conducta a seguir ante la NIC. *Rev Cub Obstet Ginec.* 1998;24(3):156-60.
3. De Palo G, Vecchione A. Neoplasia Intraepitelial del cuello uterino. En: De Palo G, editor. *Colposcopia y patología del tracto genital inferior.* Buenos Aires: Edit. Méd. Panamericana. 1992. p. 235-71.
4. De Palo G, Chanen W, Dexeus S. Neoplasia intraepitelial cervical. En: *Patología y tratamiento del tracto genital inferior.* Barcelona: Editorial Masson; 2001. p. 62-89.
5. Buckley CH, Burler EB, Fox H. Cervical intraepithelial neoplasia. *J Clin Pathol.* 1982;35:1-13.

6. De Palo G, Chanen W, Dexeus S. Infección del cuello uterino por el papiloma virus humano En: Patología y tratamiento del tracto genital inferior. Barcelona: Editorial Masson; 2001. p. 42-61.
7. Cabezas E. Edad al inicio de las relaciones sexuales y el carcinoma de cuello uterino. Rev Cubana Obstet Ginecol. 1985;1(1):97-103.
8. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz NC, Meijer JLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol. 2002;55:244-65.
9. Jastreboff AM, Cymet T. Role of the human papillomavirus in the development of cervical intraepithelial neoplasia and malignancy. Postgrad Med J. 2002;78:225-8.
10. De Palo G, Koronel R, Stefanon B. Papilloma virus infection in the male. En: Gros G, Jablonska S, Pfister H, editors. Genital Papillomavirus Infection. Berlín: Editorial Springer; 1990. p. 13-5.
11. Peláez Mendoza J. Adolescencia y juventud. Desafíos actuales. La Habana: Editorial Científico Técnica; 2003.
12. Armstrong B, Holman D. Increasing mortality from cancer of cervix in young australian women. Med J Austr. 1981;1:460-2.
13. Organización Panamericana de la Salud. Planificación de programas apropiados para la prevención del cáncer cérvicouterino. 3^{ra} ed. PAHT-OPS; 2002.
14. Internacional Agency for research on Cancer. Neoplasia maligna de cuello uterino. Tasas anuales promedio de mortalidad específica por edad por 100000 personas en la región de las Américas. Globocan, IARC; 2000.
15. Anuario estadístico de salud, Cuba. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2004.
16. Colectivo de autores. Programa Nacional de diagnóstico precoz del cáncer cérvicouterino. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2001.
17. Cáncer cérvicouterino. Dirección Nacional de Estadísticas. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2002.
18. Richart RM. Cervical intraepithelial neoplasia. Pathol Ann. 1973;8:301-28.
19. Koss LG. The new Bethesda System for reporting results of smears of the uterine cervix. J Nat Cancer Inst. 1990;82:988-9.
20. Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. Cancer. In: Molecular Biology of the Cells. 3^{ra} ed. New York and London: Garland Publishing; 1994; p. 1255.
21. León Cruz G, Bosques Diego O, Silveira Pablos M. Mecanismos moleculares de los cofactores asociados con el cáncer de cuello uterino. Rev Cubana Obstet Ginecol. 2004;(3):30-3.
22. Martínez Y, Sarduy M, Vasallo R. NIC en adolescentes. Rev Cub Invest Biomed. 2006;25(1):1-14. Disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/ibi/vol25-1-06/ibi01106.htm>

23. Campiom MJ, Singer A, Clarkson PK, Mc Cance DJ. Increase risk of cervical neoplasia in consorts of men with penile condylomata acuminata. Lancet. 1999;1:943-5.
24. Cecchini S, Ciparrone J, Confortini M, Scuderi A, Meini L, Piazzesi G. Uretral cytology of citobrush specimens. A new technique for detecting subclinical human papillomavirus infection in men. Acta Cytol. 1988;32:314-6.
25. Benedet JL, Cabero-Roura L. Strategies for the modification of risk factors in gynecological cancers. Eur J Gynecol Oncol. 2002;23(1):5-10.
26. Winkelstein W. Smoking and cancer of the uterine cervix: hipotesis. Am J Epidemiol. 1977;106:257.
27. Acladios NN, Sutton C, Mandal D, Hopkins R, Zaklama M, Kitchner H. Persistent human papillomavirus infection and smoking increase risk of failure of treatment of cervical intraepithelial neoplasia. Int J Cancer. 2002;98(3):435-9.
28. Helberg D, Nilsson S, Haley NJ. Smoking and cervical intraepithelial neoplasia: nicotine and cotinine as serum and cervical mucus in smokers and nonsmokers. Am J Obstet Gynecol. 1988;158:910-3.
29. Deacon JM, Evans CD, Yule R, Desai M, Binns W, Taylor C, et al. Sexual behaviour and smoking as determinats of cervical HI infection and of CIN3 among those infected: a case-control study nested within the Machester cohort. Br J Cancer. 2000;83(11):1565-72.
30. Brisson J, Morin C, Fortier M. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia: differences between low and high grade lesions. Am J Epidemiol. 1994;140:700-10.
31. Gómez DE, Alonso DF. Introducción a la Oncología Molecular. Argentina: Editora ECSA; 1998.
32. Sedjo RL, Roe DJ, Abrahamsen M, Harris RB, Craft N, Baldwin S, et al. Vitamin A, carotenoids and risk of persistent oncogenic human papilloma infection. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2002;11(9):876-84.
33. Shannon J, Thomas DB, Ray RM, Kestin M, Koetsawang A, Chitnarong K, et al. Dietary risk factors for invasive and *in situ* cervical carcinoma in Bangkok, Thailand. Cancer Causes Control. 2002;13(8):691-9.
34. Sarduy Nápoles M. Evaluación de tres métodos de tratamiento conservador de la Neoplasia Intraepitelial Cervical [tesis doctoral]. La Habana: CIMEQ; 2006.

Recibido: 18 de agosto de 2008.
Aprobado: 28 de agosto de 2008.

Dr.C. *Miguel R. Sarduy Nápoles*. E-mail: miguel.sarduy@infomed.sld.cu